

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

No 1017

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre Maurice PIGEON

né le 4.8.1934 à LA ROCHELLE (Charente Maritime)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 1964

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR

L'EPREUVE AU PHENOBARBITAL

Président : Monsieur Ch. DEBRAY

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre Maurice PIGEON

né le 4. 8. 1934 à LA ROCHELLE (Charente Maritime)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 1964

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE PAR
L'ÉPREUVE AU PHENOBARBITAL

Président :

Monsieur Ch. DEBRAY

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— — — — —	DOGNON (A.)
— — — — —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— — — — —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
— — — — —	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
— — — — —	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
— — — — —	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
	LENEGRE (J.)
	BROUET (G.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)
	DEBRAY (Ch.)
	MARIE (J.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEROT (M.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	DAVID (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GARCIN (R.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	LACOMME (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	MERGER (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales	RENARD (G.)
	OFFRET (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	N...
	BERNARD (E.)
	MICHAUX (L.)
	COSTE (F.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	ROUX (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	LEMAIRE (A.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	GAULTIER (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	PADOVANI (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DOMART (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	POILLEUX (F.)
Clinique toxicologique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	N...
Séméiologie médicale	
Séméiologie et clinique chirurgicales	
Séméiologie traumatique et orthopédique	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	MADURO (R.)
	KREIS (B.)
	DELBARRE (F.)
Médecine	
Oto-Rhino-Laryngologie	
Pneumo-Phtisiologie	
Rhumatologie	

MM.

Pathologie chirurgicale . . .

BARCAT (J.)
 BINET (J.-P.)
 BLONDEAU (Ph.)
 CERBONNET (G.)
 CHATELIN (C.-L.)
 DAUTRY (P.)
 DEMIRLEAU
 DUBOST (Cl.)
 FAUREL (J.)
 FLABEAU (F.)
 GALEY (J.-J.)
 GARBAY (M.)
 GARNIER (H.)
 GAUDART-d'ALLAINES
 (Cl. de)
 GERMAIN (A.)
 LATASTE (J.)
 LOYGUE (J.)
 MAILLARD (J.-N.)
 MERGADIER (M.)
 NATALI (J.)
 PELLERIN (D.)
 PERROTIN (J.)
 PREMONT (M.)
 ROBERT (H.)
 THOMERET (G.)
 VAYSSE (J.)

Pathologie exotique. . . .

SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale

BERTHAUX (P.)
 COYTENOT (Fr.)
 LEGER (J.) Pr. s. ch.
 MAURICE (J.)
 MIKOL (Cl.)
 PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale. . . .

ACAR (J.)
 AUQUIER (L.)
 AUSSANNAIRE (M.)
 BEAUMONT (J.-L.)
 BERNIER (J.-J.)
 BOUVIER (J.)
 BOUVRAIN (Y.)
 BRISSAUD (H.)
 BROCARD (H.)
 BUGE (A.)
 CANIVET (J.)
 CARLOTTI (J.)
 CATINAT (J.)
 CHRÉTIEN (J.)
 GLOAREG (M.)
 COBLENTZ (B.)
 CONTAMIN (F.)
 COURY (C.)
 DEBRAY (J.)
 ÉTIENNE (J.-P.)
 FREZAL (J.)
 FRITEL (D.)
 FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
 GRIVAUX (M.)
 HAZARD (J.)
 HENNEQUET (A.)
 HIMBERT (J.)
 HOUSSET (E.)
 LAGRUE (G.)
 LESOBRE (R.)
 LEVEQUE (B.)
 MACREZ (C.)
 MOREAU (L.)
 NENNA (A.)
 NICK (J.)
 POULET (J.)
 ROYER (P.)
 TCHERDAKOFF (Ph.)
 THIBAUT (Ph.)
 TOURNEUR (R.)
 VILLIAUMEY (J.)
 WOLFROMM (R.)

MM.

Pédiatrie-Puériculture. . .

ALAGILLE (D.)
 ALISON (J.)
 CANLORBE (P.)
 GORIN (R.)
 LAFOURCADE (J.)
 LEPERCQ (G.)
 LESTRADET (H.)
 MALLET (R.)
 MANDE (K.)
 MINKOWSKY (A.)
 MOZZICOMACCI (P.)
 POLONOVSKI (C.)
 REY (J.)
 RIBIERRE (M.)
 ROSSIER (A.)
 VIALATTE (J.)

Pharmacologie.

BOISSIER (J.)
 LECHAT (P.)

Physiologie

BARRES (G.)
 DURAND (J.)
 GIRARD (Fr.) m. conf.
 HUGELIN (A.)
 LAURENT (D.)
 SCHERRER (J.)
 pr. s. ch.
 VASSEUR (B.)

Physique médicale

CHANTEUR (J.)
 COURSAGET (J.)
 GREMY (F.) m. conf.
 MILHAUD (G.)
 PAGES (J.-Cl.)
 PELLERIN (P.)
 ROUCAYROL (J.-C.)
 pr. s. ch.
 TUBIANA (M.) m. conf.

Pneumo phthisiologie. . . .

DEGROIX (G.)
 ISRAEL (L.)
 MEYER (A.)
 RENAULT (P.)
 SORS (Ch.)

Psychiatrie infantile. . . .

DENIKER (P.)
 DUCHE (D.)
 FLAVIGNY (H.)

Radiologie médicale. . . .

DUBOST (J.)
 LEFEBVRE (J.)
 MICHEL (J.-R.)

Rhumatologie

MASSIAS (P.)

Stomatologie.

CAUHEPE (J.)
 GERNEA (P.)
 CHAPUT (M^{me} A.)
 m. c. agr.
 GREPY (Cl.)
 FLEURY (R.)
 GRELLET (M.)

Thérapeutique

CHASSAGNE (P.)
 FOUET (P.)
 LABET (R.)
 MARGHE (J.)

Urologie.

AUVERT (J.)
 MOULONGUET (A.)
 QUENU (L.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M^{lle} P.), pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (M^{me}) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARO (S.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

MM.

Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) GROSNIER (J.) RICHT (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOLLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M^{me} C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	AUVERT (M^{me} B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M^{me} M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THSANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS,

A MA FAMILLE,

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE.

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de Clinique d'Hydroclimatologie Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Bichat.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Maurice PESTEL

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Pendant les nombreux mois où nous fumes
son Externe il nous dispensa son enseigne-
ment et ses conseils.

Nous l'assurons ici de notre profonde
gratitude et de notre fidèle dévouement.

A NOTRE MAITRE ,

Monsieur le Professeur Pierre SOULIE

Professeur de Clinique de Cardiologie
Médecin de l'Hôpital Broussais
Membre de l'Académie de Médecine.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
sincère admiration et de notre très
grand respect.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur Florent COSTE

Professeur de Clinique de Rhumatologie
Médecin de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine

Qu'il soit assuré de notre très grand
respect et de notre profonde reconnais-
sance.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur Lucien LEGER

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Chirurgie

Qui tout au long de nos études nous a
conseillé et nous a guidé.

Nous l'assurons ici de notre profonde
gratitude et de notre très grande
admiration.

A NOTRE MAITRE ,

Monsieur le Docteur SCHWOB

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Qui nous a accueilli comme Externe
dans son service et qui nous a fait
bénéficier de son enseignement.

Nous l'assurons ici de notre reconnais-
sance.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur Agrégé Marcel CACHIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a accueilli, guidé et qui nous
a beaucoup appris.

Nous l'assurons ici de notre profonde
reconnaissance et notre dévouement.

A Monsieur le Docteur CAYLA

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
gratitude.

A Monsieur Georges Le MOAN

Professeur Agrégé de Toxicologie
Pharmacien Chef des Hôpitaux de Paris

Sans son aide ce travail eut été impossible.

Nous le prions d'accepter tous nos remerciements.

A Monsieur VATIER

A Monsieur JARDILLIER

Internes en Pharmacie des Hôpitaux de Paris.

Que nous remercions de leur aide
précieuse.



INTRODUCTION

L'évaluation fonctionnelle du foie pose encore des problèmes difficiles aux cliniciens. Les tests hépatiques sont nombreux et ils peuvent être groupés schématiquement en plusieurs catégories selon qu'ils se rapportent à la cytolyse, à l'insuffisance hépato-cellulaire, à l'inflammation, à la rétention biliaire ou qu'ils mesurent les clearances hépatiques.

En fait, le nombre même de ces tests montre bien leur insuffisance et la difficulté où l'on demeure de mettre en parallèle les chiffres obtenus et les lésions anatomiques. En effet, l'étude des fonctions isolées du foie doit être rapportée à un ensemble et au cours même d'une affection, plusieurs d'entre elles peuvent être atteintes. Il faut retenir aussi qu'au cours d'une atteinte fonctionnelle hépatique, il peut exister une compensation liée au parenchyme sain restant.

Il semble toutefois que l'étude de l'activité enzymatique ait fourni des renseignements plus précis et qu'à côté d'elle celle des fonctions d'excrétion et de détoxication hépatique puisse prendre place.

Récemment, le Professeur Von KOHLER de l'Académie de Médecine d'Erfurt et ses collaborateurs ont publié un intéressant travail sur la fonction de détoxication du foie à l'aide des dérivés barbituriques.

C'est cette étude que nous avons reprise sur différentes atteintes hépatiques. Nous en ferons l'exposé après avoir brièvement rappelé l'anatomie du foie et sa physiologie et après avoir exposé sommairement les tests fonctionnels hépatiques usuels.

Enfin nous rapporterons un certain nombre d'observations.

ANATOMIE DU FOIE

Macroscopiquement le foie est divisé en lobes et en lobules. L'unité fonctionnelle est le lobule.

LE LOBULE

Le lobule est centré par la veine centro-lobulaire branche afférente de la veine sus-hépatique qui constitue la voie afférente du foie. Autour de cette veine, se disposent en travées les hépatocytes, entre eux parcourus par les capillaires radiés.

A la périphérie des lobules, se dispose l'espace porte. Il y arrive une branche de la veine porte amenant au foie le sang d'origine digestive, et une branche nourricière de l'artère hépatique.

C'est aussi au niveau de cet espace porte que se joignent les canaux biliaires interlobulaires, leur réunion étant à l'origine de la voie biliaire.

Enfin, la cellule hépatique présente d'étroites connections avec les capillaires veineux sinusoides réunissant la veine porte et la veine centro-lobulaire. Ils occupent les bords de la cellule hépatique et leur paroi est formée d'une lame protoplasmique semée de noyaux.

Parfois la zone de protoplasme périnucléaire fait saillie dans la lumière du sinusofde simulant un élément allongé parfois ramifié. Ce sont les cellules de Küpfer.

A L'ECHELON CELLULAIRE

L'importance métabolique de l'hépatocyte apparaît de toute évidence si l'on considère l'importance de ses granulations cytoplasmiques, des vacuoles qui s'y trouvent et le développement des

chondriomes.

Cette importance apparaît mieux encore lorsque l'on étudie les modifications des hépatocytes lors de la digestion : quatre à cinq heures après le repas ; la cellule grossit, le cytoplasme est granuleux ; dix ou douze heures plus tard, elle est remplie de glycogène, enfin quinze heures après, le cytoplasme est d'architecture réticulée.

Du point de vue plus purement métabolique, on sait que l'acide ribonucléique y est en quantité importante et qu'il doit cette importance aux synthèses protéiques dont la cellule est le siège ; que le glycogène y est à l'état diffus ; quant aux lipides ils ne font qu'y passer.

oOo

PHYSIOLOGIE

La bile est l'unique produit d'excrétion externe du foie.

Les fonctions normales hépatiques peuvent se grouper en trois.

NUTRITION

- . fonction glycogène
- . fixation des lipides
- . formation des phosphates
- . synthèse des protides.

HEMATOPOIESE

- . production d'héparine
de prothrombine
de fibrinogène
- . destruction des hématies
- . fixation du fer.

DETOXICATION enfin

Cette fonction de détoxication est le fait certes de l'hépatocyte mais aussi de la cellule de Küpfer dont on sait l'appartenance au système réticulo-endothélial.

Cette détoxication intéresse bien sûr les bactéries ou composés colloïdaux, mais surtout consiste en la destruction ou la transformation des substances toxiques.

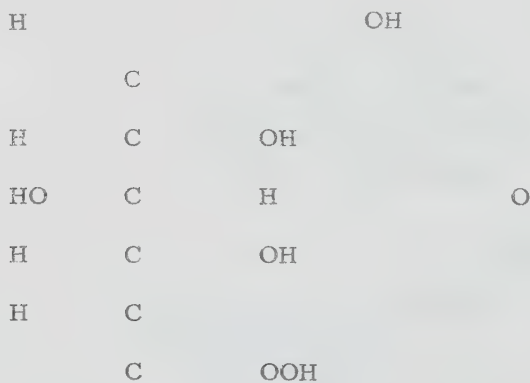
Physiologiquement, la détoxication constitue en effet un des points métaboliques fondamentaux et les phénomènes de détoxication aboutissant probablement à deux groupes de réactions :

- soit modification de la structure moléculaire et de la substance toxique,
- soit conjugaison de la substance à éliminer, modifiée ou non avec un composé qui la neutralise et favorise son élimination ;

ces deux types de réactions peuvent être indépendants l'un de l'autre, mais très souvent ils sont associés.

Plusieurs types de réactions sont possibles. Il peut s'agir de méthyl oxydation, de réduction, de méthylation, d'acétylation, de sulfo-conjugaison, de détoxication par l'intermédiaire d'acides aminés mais aussi et surtout en ce qui nous intéresse d'oxydation et de glycuco-conjugaison.

La glycuco-conjugaison met en oeuvre un acide dérivé du glucose : l'acide glycuronique.



L'acide glycuronique possède donc une fonction acide et c'est cette fonction acide qui intervient dans la détoxication.

Sans entrer dans les détails de cette glycucoconjugaison, il faut retenir que la fonction semi-acétalique est engagée et que la fonction acide reste libre.

Le corps responsable de cette glycucoconjugaison est l'acide uridine diphospho-glycuronique (A. U. D. P. G.).

L'A.U.D.P.G. a été isolé du foie de souris et en présence d'un accepteur on a pu faire des synthèses d'acide glycuronique.

LA SULFO-CONJUGAISON

La sulfoconjugaison met en jeu l'acide sulfurique. Cet acide provient du métabolisme des acides aminés soufrés telle la cystéine.

La sulfoconjugaison détoxique les fonctions du phénol et alcool grâce à un système enzymatique présent dans le foie mais aussi dans la paroi intestinale. La formule exacte de l'enzyme est assez complexe. On y trouve comme premier élément l'adénosine.

LES EPREUVES FONCTIONNELLES HEPATIQUES

Beaucoup d'épreuves ont été décrites et employées pour explorer les fonctions hépatiques. Mais les tests sont encore peu satisfaisants. Il faut noter en effet qu'au cours d'une seule affection, plusieurs d'entre eux peuvent être perturbés et qu'au cours d'une atteinte hépatique fonctionnelle, il peut exister une compensation liée au parenchyme intact.

En effet, le foie possède une énorme réserve fonctionnelle comme l'ont prouvé la fistule d'Eck et les travaux fondamentaux de destruction hépatique : en effet, l'insuffisance hépatique clinique n'apparaît que lors d'une destruction supérieure à 80 % du parenchyme hépatique et l'insuffisance fonctionnelle pour une destruction supérieure à 50 %.

Ces tests sont nombreux et l'on peut les classer en :

- tests de rétention biliaire
- tests d'insuffisance hépato-cellulaire
- tests d'inflammation
- tests de cytolysé
- clearance hépatique.

TESTS DE RETENTION BILIAIRE

La rétention biliaire peut être explorée par le dosage de :

- la bilirubine totale
- la bilirubine conjuguée
- la bilirubine non conjuguée
- les phosphatases alcalines.

TESTS D'INSUFFISANCE HEPATO-CELLULAIRE

L'insuffisance hépato-cellulaire peut être appréciée par le dosage du cholestérol total et du cholestérol estérifié et l'on connaît la valeur du rapport de ces deux chiffres;

- par la mesure du temps de Quick
- par le dosage de la prothrombine vraie
 - de la proconvertine
 - de la proaccélélerine
 - du facteur de Stuart
- par le dosage de la sérum albumine.

TESTS D'INFLAMMATION

La réaction inflammatoire provoquée par l'agent d'agression ou secondaire à la destruction des cellules épithéliales est due à la mise en jeu du mésenchyme hépatique et extra-hépatique entraînant une augmentation des beta et gamma-globulines. Cette augmentation qui porte en fait surtout sur les eu-globulines entraîne une diminution de la stabilité des protéines plasmatiques qu'étudient les réactions de Gros, Mac Lagan et Hanger. En fait, ces réactions n'ont aucune spécificité hépatique.

La réaction inflammatoire sera appréciée par :

- le dosage des protides totaux et des gamma-globulines,
- les épreuves de Mac Lagan au thymol ,
 - de Hanger à la céphaline-cholestérol,
 - de Gros
- le dosage des transaminases glutamo-oxalo- acétiques.

TESTS DE CYTOLYSE

Les troubles de la perméabilité de la membrane cellulaire puis la rupture de cette membrane entraînent le passage dans le sang de substances contenues dans la cellule hépatique. Ce sont soit des matériaux cellulaires, soient des activités vitaminiques ou enzymatiques. Leur apparition ou leur élévation dans le sérum sanguin signent alors l'existence d'une lésion cellulaire sévère totale ou partielle réversible ou non. Mais là encore, il faut souligner l'absence de spécificité hépatique. La cytolysé hépatique sera appréciée essentiellement par le dosage dans le sang des transaminases glutamiques pyruviques.

LA CLEARANCE HEPATIQUE

On appelle la clearance hépatique, la clearance de substances qui sont extraites du plasma par le foie.

Deux groupes de cellules hépatiques peuvent exercer cette extraction : les cellules réticulo-endothéliales ou de Kùpfer et les cellules épithéliales ou parenchymateuses.

La clearance des cellules de Kùpfer concerne uniquement les substances qui sont dans le plasma à l'état particulaire (or, colloïdal).

Le groupe des clearances parenchymateuses se subdivise en clearance métabolique et en clearance hépato-biliaire. Ces dernières concernent des substances captées par les cellules parenchymateuses et rejetées dans la bile (bilirubine, rose Bengale, B.S.P.).

Au total, 14,5 % du volume total du plasma est épuré en une minute par un foie sain. Cette clearance sera donc sous la dépendance de trois facteurs et pour obtenir un chiffre normal il faudra donc un débit sanguin suffisant, des cellules hépatiques normales pour capter la substance des voies biliaires libres.

De tout ce qui précède, il ressort qu'il n'y a aucune mise en jeu des mécanismes de détoxication lors d'une telle épreuve.

En pratique, on étudie surtout la clearance de la B.S.P.

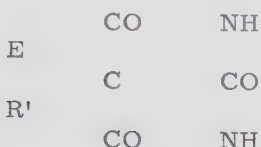
Les anomalies de ces épreuves :

Elles sont maintenant bien connues mais la plus part des tests n'ont pas de spécificité propre et leur sensibilité est limitée quant à l'évaluation de l'insuffisance hépatique proprement dite.

Les conclusions qu'elles permettent sont d'ordre surtout physiologique et non directement d'ordre étiologique.

LE PHENOBARBITAL

C'est l'acide Phényl Ethyl Malonyluré.



R et R' étant des radicaux phényl et éthyl.

Le métabolisme

Le métabolisme des divers barbituriques après absorption per os ou par voie parentérale est différent.

L'action pharmaco-dynamique, la destruction et l'élimination sont dépendantes de la solubilité dans les lipides et de la situation et de la longueur des chaînes latérales de la molécule principale.

Après absorption, le phénobarbital a une double destinée. Une grande partie est éliminée directement et rapidement par le rein, l'autre partie est détoxiquée au niveau du foie.

C'est en effet le foie qui est le siège des transformations subies par les barbituriques. Après intoxication par le tétrachlorure de carbone, on retrouve ainsi chez l'animal tout ou partie des barbituriques non modifiés dans le sang.

Mais il est certain que le siège de la détoxication est le foie, le mécanisme de cette détoxication est beaucoup plus discuté et il varie selon les espèces. Un fait est certain, le premier temps de ce métabolisme consiste en une oxydation du radical phényl. Par contre, le deuxième temps donne lieu à beaucoup plus de controverses. Chez le chien, il est établi que le dérivé ainsi obtenu subit une glycuco-conjugaison. Chez l'homme, il paraît exister en outre une sulfo-conjugaison.

Quoiqu'il en soit, cette détoxication hépatique nécessite un travail actif de l'hépatocyte.

Le transport des barbituriques s'effectue par liaison à des protéines plasmatiques et une dysprotéinémie avec diminution des albumines ou des alpha globulines peut donc influencer leur répartition.

Pour être complet, signalons que le tissu cérébral musculaire et rénal possède in vitro les propriétés d'un catabolisme enzymatique pour les barbituriques.

oOo

LE TEST AU PHENOBARBITAL

PRINCIPE DE L'EPREUVE

L'utilisation du phénobarbital dans l'évaluation d'une fonction de détoxication suppose que le foie en un temps donné est capable de détruire selon son état fonctionnel une quantité donnée de barbituriques ce qui suppose qu'il n'existe pas d'obstacle circulatoire hépatique et qu'il subsiste assez de parenchyme intact.

Un foie sain détruira donc une quantité notable de barbituriques. Pour apprécier cette destruction on se propose de l'étudier en un intervalle de temps déterminé, se situant entre la douzième et la vingt quatrième heure après l'ingestion du produit. Deux dosages seront donc nécessaires, et plus la quantité de barbituriques retrouvée au deuxième dosage sera importante, moins le fonctionnement hépatique sera satisfaisant.

Les résultats s'expriment en pourcentages et les chiffres obtenus expriment le pourcentage de barbiturique détruit entre les deux prélèvements.

TECHNIQUE DE L'EPREUVE

On fait ingérer au sujet 10 cg de phénobarbital après s'être assuré qu'il n'était pas soumis à un traitement susceptible de fausser les résultats, ainsi que nous le verrons.

Un premier prélèvement est effectué douze heures plus tard : 10 cc de sang sont prélevés sur héparine. Un deuxième prélèvement est effectué douze heures plus tard dans les mêmes conditions.

Le contenu de chaque tube est centrifugé pendant vingt minutes environ.

On prélève environ 1 ml de plasma auquel on ajoute deux gouttes d'HCL.

On triture ensuite avec du sulfate de soude, sec, anhydre jusqu'à l'obtention d'un mélange pulvérulent homogène.

On épuise ensuite ce mélange par trois fois à l'aide de 15 ml de dichlorométhane. Après chaque adjonction de ce produit on agite cinq minutes. Les différentes fractions de dichlorométhane sont recueillies après filtration. A la dernière extraction on veille à déverser entièrement sur le filtre tout le contenu du tube dans lequel on avait fait le mélange avec le sulfate de soude.

Dans un dernier temps on rince le filtre avec 5 ml de dichlorométhane. On a ainsi obtenu 50 ml de solution extractive de dichlorométhane. On les introduits dans un extracteur rotatif et l'on ajoute 4 ml de NaOH 45M.

Après une rotation de 10 mn les deux phases de Na et de dichlorométhane sont séparées. On recueille de la soude.

Sur les 50 ml de dichlorométhane on effectue une nouvelle extraction à l'issue de laquelle on se trouve en présence de 8 ml de Na. Le phénobarbital se trouve dans ces 8 ml de Na, que l'on centrifuge ensuite dans un tube conique.

Le dernier temps consiste à faire la lecture au spectrophotomètre. En effet, l'absorption ultra-violette des solutions aqueuses de barbiturique est intimement liée à leur pH.

On observe deux maxima d'absorption à pH 10 et pH 13, ces maxima correspondant à deux états d'ionisation.

On utilise deux cuves en quartz, dans chacune on introduit 3 ml de solution de Na ; dans l'une on ajoute 0,5 ml de Cl NH_4 à 16 % entraînant une pH 10,5 ; dans l'autre 0,5 ml de Na OH 45 M. permettant d'obtenir un pH 13. Au spectrophotomètre en lumière ultra-violette à 2.600 Å.

Le photomètre est étalonné de telle sorte que le zéro soit à pH 10,5 et l'on fait la lecture de l'absorption de la cuve à pH 13.

On obtient ainsi une densité optique qui est proportionnelle à la concentration du produit.

CAUSES D'ERREUR

Plusieurs causes d'erreur ont été relevées.

L'une paraît évidente : le malade ne doit pas avoir reçu de dérivés barbituriques dans les 48 heures précédant le test, des doses minimales pouvant fausser gravement les résultats.

D'autres tiennent au fait que certains produits viennent perturber par leur métabolite, leur absorption au spectrophotomètre . C'est le cas de la vitamine B1.

On peut signaler également que les résultats peuvent être faussés par le traitement continu par tétracycline ou pénicilline comme le rapportent les auteurs allemands.

AVANTAGES DE CETTE METHODE

C'est une méthode simple sur le plan clinique. Le malade absorbe per-os le produit utilisé et il n'est pas obligé de se soumettre à un jeûne tout au long de l'épreuve . Deux prélèvements seulement seront nécessaires, ils ne sont pas traumatisants et cette épreuve peut être pratiquée chez un malade non hospitalisé.

INCONVENIENTS

Les inconvénients de ces tests seront surtout supportés par les pharmaciens et le personnel de laboratoire. L'épreuve demandant plusieurs manipulations assez longues chacune, l'ensemble durant cinq heures environ, enfin elle nécessite une installation et un appareillage (extracteur en particulier) que tous les laboratoires ne doivent pas posséder et qui est assez onéreux.

Les auteurs allemands concluent que le catabolisme le plus restreint est celui observé au cours des hépatites aiguës.

Ils retrouvent également au cours des cirrhoses hépatiques un taux plus élevé de destruction.

En contraste ce taux est toujours supérieur à 30 % au cours des lithiases cholédociennes.

Les dysprotéïnémies entraînent un catabolisme peu intense.

Tels sont les résultats obtenus par le Professeur KOHLER et ses collaborateurs, résultats que nous avons contrôlés en étudiant la détoxication du phénobarbital :

- 1 - Chez des sujets sains, ce qui nous aura permis de relever certaines causes d'erreurs ;
- 2 - Chez des sujets atteints d'hépatites aiguës et nous avons pu au cours de l'évolution de ces ictères suivre l'amélioration progressive du test alors que certaines épreuves restaient encore perturbées.
- 3 - Chez les sujets cirrhotiques.
- 4 - Chez les malades atteints de lithiase cholédocienne.
- 5 - Chez les sujets porteurs de gros foies, sans altération marquée et concordante des épreuves hépatiques et chez lesquels on ne retrouvait aucun signe d'hypertension portale quoique l'éthylisme soit certain.
- 6 - Enfin le dernier groupe d'observations est constitué par celles de malades porteurs d'hépatomégalie tumorale primitive ou secondaire.

OBSERVATIONS

Obs. n° 1 : sujet sain

Madame D..., âgée de 27 ans entre dans le service après avoir été longtemps suivie à la Consultation. Elle se plaint d'une asthénie persistante mais semble courir en fait après les arrêts de travail successifs.

Toutes les investigations pratiquées se sont avérées normales et il est certain qu'il n'y a aucune intoxication éthylique. Toutes les épreuves fonctionnelles hépatiques classiques sont normales.

L'épreuve au Gardénal montre un catabolisme en 12 h. de 66 %.

Obs. n° 2 : sujet sain

Madame N..., 32 ans est hospitalisée pour un traitement cérébral ; le bilan hépatique est normal.

L'épreuve au Gardénal donne un chiffre de 82 % de destruction.

Obs. n° 3 : première cause d'erreur

Madame H... est hospitalisée pour une douleur sciatique. Primitivement son observation devait servir de témoin mais nous eumes la surprise d'obtenir un catabolisme de 30 %.

Toutes les épreuves hépatiques étaient normales :

- Thymol	: 3 UV
- Hanger	: 0
- Gros	: 2 ml
- Cholestérol total	: I, 90 g

- cholestérol estérifié	: 1,10 g
- Transaminases	: 25 unités s.
- Epreuve à la B.S.P. : 15 minutes	: 20 %
45 " :	0

cette malade était en fait traitée par la vitamine B1.

Obs. n° 4 : deuxième cause d'erreur

Melle R... âgée de 18 ans était hospitalisée après avoir présenté une hémoptysie et elle devait également servir de témoin.

Le taux de destruction obtenu lors de l'épreuve au Gardénal fut de 27 %.

Toutes les épreuves fonctionnelles hépatiques s'étaient avérées normales en particulier les transaminases (22 unités).

En fait elle avait reçu la veille de l'absorption de la dose test de phénobarbital, un comprimé d'Eunocral.

Obs. n° 5 : ictère par hépatite à virus.

Melle C... âgée de 18 ans, entre dans le service pour un ictère généralisé précédé d'une phase préictérique nette. Le diagnostic d'hépatite à virus est rapidement porté.

Un premier bilan effectué à l'entrée a montré :

- Bilirubine	: 21 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: ++++
- Thymol test	: 98 UV
- Kunkel	: 19 UK
- Cholestérol total	: 1,10 g
- Cholestérol estérifié	: 0,60 g
- Rapport d'estérification	: 0,64
- Taux de prothrombine	: 45 %
- Transaminases : S.G.O.T.	: 60 unités
S.G.P.T.	: 70 unités
- B.S.P. : 15 minutes	: 85 %
45 minutes	: 75 %
- Protides totaux	: 95 g/l
- Albumine	: 46 g/l
- Alpha 1 globulines	: 4,2 g/l
- Alpha 2 globulines	: 7,5 g/l

- Béta globulines : 11,2 g/l
- Gamma globulines : 26 g/l

Epreuves au Gardénal : 14 % de destruction en douze heures.

Un deuxième bilan pratiqué dix huit jours plus tard a donné les résultats suivants :

- Bilirubine : 4 mg/l
- Gros : 2 ml
- Hanger : +
- Thymol : 52 UV
- Kunkel : 11 UK
- Cholestérol total : I, 80 g/l
- Cholestérol estérifié : I, II g/l
- Rapport d'estérification : 0,60
- Transaminases : S.G.O.T. : 20 unités
- S.G.P.T. : 20 unités
- Taux de Prothrombine : 100 %
- B.S.P. : 15 minutes : 31 %
- 45 " : 11 %
- Protides totaux : 86 g/l
- Albumine : 43 g/l
- Alpha 1 globulines : 4,5 g/l
- Alpha 2 globulines : 8,2 g/l
- Beta globulines : 10,2 g/l
- Gamma globulines : 20 g/l

Epreuve au Gardénal : épuration totale en douze heures.

Obs. n° 6 : ictère par hépatite à virus

Madame J... âgée de 27 ans est hospitalisée pour un ictère intense et le diagnostic d'hépatite virale est également porté.

Un premier bilan est effectué à l'entrée et donne les résultats suivants :

- Bilirubine : 180 mg/l
- Gros : 1,4 ml
- Hanger : +++
- Thymol test : 96 UV
- Kunkel : 11 UK
- Cholestérol estérifié : 0,5 g/l
- Cholestérol total : I, 6 g/l
- Rapport d'estérification : 0,30 g/l
- Transaminases : S.G.O.T. : 260 unités
- S.G.P.T. : 500 unités

- Taux de prothrombine	: 57 %
- B.S.P. : 15 minutes	: 72 %
45 "	: 40 %
- Protides totaux	: 92 g/l
- Albumine	: 40,5 g/l
- Alpha 1 globulines	: 5,8 g/l
- Alpha 2 globulines	: 7 g/l
- Beta globulines	: 10,5 g/l
- Gamma globulines	: 28,2 g/l

Epreuve au Gardénal : 12 % d'élimination en douze heures.

Un deuxième bilan fut pratiqué trois semaines plus tard :

- Bilirubine	: 62 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: 0
- Thymol test	: 56 UV
- Kunkel	: 6 UK
- Cholestérol total	: 2,45 g/l
- cholestérol estérifié	: 1,25 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,52
- B.S.P. : 15 minutes	: 42 %
45 "	: 20 %
- Taux de prothrombine	: 100 %
- Transaminases : S.G.O.T.	: 25 unités
S.G.P.T.	: 25 unités
- Protides totaux	: 80 g/l
- Albumine	: 46 g/l
- Alpha 1 globulines	: 5,9 g/l
- Alpha 2 globulines	: 6,5 g/l
- Béta globulines	: 8,2 g/l
- Gamma globulines	: 13,2 g/l

Epreuve au Gardénal : 75 % de destruction en douze heures.

Il ressort de ces deux observations d'hépatite à virus que le catabolisme du phénobarbital fortement perturbé au début de l'affection (inférieure à 15 %) se trouvait normalisé au bout de quelques semaines d'évolution alors que les autres tests s'avéraient encore perturbés, en particulier la clearance de la B.S.P.

Obs. n° 7 : cirrhose éthylique

Monsieur S... est porteur d'une cirrhose éthylique, ascitique. Son bilan hépatique a donné les résultats suivants :

- Bilirubine	: 4 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: 0
- Thymol test	: 25 UV
- Kunkel	: 5 UK
- Cholestérol total	: 1,50 g/l
estérifié	: 0,8 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,53
- Taux de prothrombine	: 55 %
- B.S.P. : 15 minutes	: 25 %
45 "	: 3 %
- Protides totaux	: 79 g/l
- Albumine	: 42 g/l
- Alpha 1 globulines	: 4,1 g/l
- Alpha 2 globulines	: 10,5 g/l
- Beta globulines	: 11,2 g/l
- Gamma globulines	: 11,2 g/l

Epreuve au Gardénal : 20 % de destruction en douze heures

Obs. n° 8 : cirrhose éthylique

Monsieur N... est également porteur d'une cirrhose éthylique. Voici les résultats des examens pratiqués chez lui :

- Bilirubine	: 6 mg/l
- Gros	: 1,6 ml
- Hanger	: ++
- Thymol test	: 28 UV
- Kunkel	: 8 UK
- Cholestérol total	: 1,40 g/l
- Cholestérol estérifié	: 0,50 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,28
- Taux de prothrombine	: 40 %
- B.S.P. : 15 minutes	: 40 %
45 "	: 12 %
- Protides totaux	: 74 g/l
- Albumine	: 40 g/l
- Alpha 1 globulines	: 3,8 g/l
- Alpha 2 globulines	: 10,2 g/l
- Béta globulines	: 10 g/l
- Gamma globulines	: 10 g/l

Epreuve au Gardénal : 17 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 9 : Lithiase du choledoque

Madame S... âgée de 55 ans était porteuse d'un ictère douloureux fébrile, à rechute. L'intervention montra une lithiase vésiculaire et une lithiase cholédocienne associée.

- Bilirubine	: 100 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: 0
- Thymol test	: 4 UV
- Kunkel	: 5 UK
- Cholestérol total	: 2,6 g/l
- Cholestérol estérifié	: 1,82 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,70
- Taux de prothrombine	: 75 %
- Transaminases : S.G.O.T	: 25 unités
S.G.P.T.	: 25 unités
- Phosphatases alcalines	: 27 unités Bodansky
- Protides totaux	: 79 g/l
- Albumine	: 40 g/l
- Alpha globulines	: 3,7 g/l
- Alpha 2 globulines	: 12,5 g/l
- Beta globulines	: 12,2 g/l
- Gamma globulines	: 11,2 g/l

Epreuve au Gardénal : 37 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 10 : lithiase du cholédoque

Madame A... âgée de 48 ans est hospitalisée pour une crise douloureuse de l'hypocondre droit. Le lendemain de son hospitalisation apparaît un ictère généralisé.

- Bilirubine	: 90 mg/l
- Epreuves de floculation normales	
- Cholestérol total	: 2,40 g/l
- Cholestérol estérifié	: 1,68 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,71
- Taux de prothrombine	: 100 %
- Transaminases : S.G.O.T.	: 25 unités
S.G.P.T.	: 25 unités
- Phosphatases alcalines	: 22 unités Bodansky
- Protides totaux	: 79 g/l
- Albumine	: 41 g/l
- Alpha 1 globulines	: 3,7 g/l

- Alpha 2 globulines	: 11,6 g/l
- Béta globulines	: 12,1 g/l
- Gamma globulines	: 11 g/l

Epreuve au Gardénal : 37 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 11 : lithiase du cholédoque

Madame F... entre dans le service porteuse d'un ictère intense généralisé douloureux dont le début semble avoir eu lieu huit mois auparavant et semble avoir été marqué par une douleur lombaire droite irradiant vers l'épaule.

Cette malade âgée de 86 ans décéda dans le service et à l'autopsie on constata une lithiase de la voie biliaire principale et une cholostase importante.

- Bilirubine	: 125 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: +
- Thymol test	: 4 UV
- Kunkel	: 7 UK
- Cholestérol total	: 180 g/l
- Cholestérol estérifié	: 1,00 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,55
- Taux de prothrombine	: 85 %
- Transaminases : S.G.O.T	: 55 unités
S.G.P.T.	: 40 unités
- Phosphatases alcalines	: 32 unités Bodansky
acides	: 32 unités Plumel

L'état de santé de la malade ne permit pas de l'explorer davantage ; cependant une épreuve au Gardénal avait été pratiquée.

Epreuve au Gardénal : 21 % de destruction en douze heures

Au total de cette série d'observations portant sur les obstructions cholédociennes on peut conclure que la destruction du phénobarbital en douze heures est supérieure à 30 % Mais la cholostase surajoutée vient perturber davantage les résultats.

Obs. n° 12 : éthylysme chronique

Monsieur P... âgé de 52 ans est un éthylique chronique admis d'urgence après avoir été trouvé en état d'ivresse sur la voie publique.

L'examen trouve un gros foie, mais pas de rate, pas de signe d'hypertension portale.

De son bilan hépatique il ne ressort qu'une anomalie:

- Hanger : +

Epreuve au Gardénal : 22 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 13 : polynévrite éthylique

Madame S... est hospitalisée dans le service pour une polynévrite éthylique. Le bilan fonctionnel hépatique de cette malade s'est avéré strictement normal:

- Bilirubine	: 4 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: 0
- Thymol test	: 6 UV
- Kunkel	: 2 UK
- Cholestérol total	: 2,60 g/l
- Cholestérol estérifié	: 1,80 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,70
- Taux de prothrombine	: 100 %
- Transaminases : S.G.O.T	: 25 unités
S.G.P.T.	: 15 unités
- B.S.P. : 15 minutes	: 18 %
45 "	: 2 %
- Protides totaux	: 70 g/l
- Albumine	: 38 g/l
- Alpha 1 globulines	: 3,3 g/l
- Alpha 2 globulines	: 6,4 g/l
- Béta globulines	: 10,4 g/l
- Gamma globulines	: 13 g/l

Epreuve au Gardénal : destruction en douze heure : 51 %

Obs. n° 14 : Ethylisme chronique

Madame R... âgée de 62 ans est hospitalisée pour pratiquer un bilan motivé par des troubles d'état général, dominés par anorexie et amaigrissement. L'examen clinique a trouvé un gros foie ; toutes les investigations radiologiques se sont avérées négatives sauf la radiographie de l'estomac qui a décelé une gastrite importante. L'éthylisme paraît certain.

Le bilan radiologique de cette malade comporte peu d'anomalies

- Hanger	: +
- Cholestérol total	: 1,60 g/l
- Cholestérol estérifié	: 0,72 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,45
- B.S.P. : 15 minutes	: 25 %
45 "	: 4 %

Epreuve au Gardénal : 29 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 15 : éthylisme chronique

Madame L... âgée de 51 ans, femme de ménage est également hospitalisée pour des troubles de l'état général et nous pratiquons un bilan motivé par un alcoolisme évident ; des crampes nocturnes dans les membres inférieurs sont fréquentes. Cette malade n'a pas reçu de vitamine B1.

A l'examen clinique on trouve une hépatomégalie modérée dont les explorations fonctionnelles apportent peu de renseignements et seul le test de Hanger positif à une + est un peu perturbé.

Epreuve au Gardénal : 34 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 16 : cancer du foie

Madame M... âgée de 66 ans entre dans le service pour des douleurs de l'hypochondre droit irradiant dans le dos et dans l'hypochondre gauche s'accompagnant d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement.

L'examen de cette malade, sans antécédents hépatiques, trouve dans l'hypochondre droit une masse dure régulière indolore s'étendant dans l'hypochondre gauche. La laparoscopie confirme l'existence d'un gros foie néoplastique probablement secondaire bien que les différentes investigations paracliniques à la recherche

d'un épithélioma primitif se soient avérées négatives.

Le bilan pratiqué chez cette malade donnait les résultats :

- Bilirubine	: 10 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: 0
- Thymol test	: 6 UV
- Kunkel	: 2 UK
- Cholestérol total	: 2,70 g/l
- Cholestérol estérifié	: 2,40 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,64
- Taux de prothrombine	: 95 %
- Transaminases : S.G.O.T.	: 35 unités
S.G.P.T.	: 15 "
- B.S.P. : 15 minutes	: 34 %
45 "	: 14 %
- Phosphatases alcalines	: 4 unités Bodansky
- Protides totaux	: 83 g/l
- Albumine	: 37 g/l
- Alpha 1 globulines	: 3,6 g/l
- Alpha 2 globulines	: 10,5 g/l
- Béta globulines	: 15,2 g/l
- Gamma globulines	: 15,5 g/l

Epreuve au Gardénal : 42 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 17 : cancer primitif du foie

Monsieur B... âgé de 36 ans de race noire est hospitalisé pour une hépatomégalie monstrueuse. La laparoscopie a permis de faire une biopsie du foie et le diagnostic de cancer primitif est porté avec cependant les réserves habituelles.

- Bilirubine	: 4 mg/l
- Gros	: 2 ml
- Hanger	: 0
- Thymol test	: 2 UV
- Kunkel	: 3 UK
- Cholestérol total	: 1,80 g/l
- Cholestérol estérifié	: 0,90
- Rapport d'estérification	: 0,50
- Taux de prothrombine	: 75 %
- Phosphatases alcalines	: 17 unités Bodansky
- B.S.P. : 15 minutes	: 40 %
45 "	: 12 %
- Electrophorèse	: normales
- transaminases	: normales

Epreuve au Gardénal : 48 % de destruction en douze heures.

Obs. n° 18 : cancer du foie

Monsieur G... âgé de 72 ans est hospitalisé pour une ascite importante et s'accompagnant d'un gros foie dur. Le diagnostic de cancer est porté et confirmé par l'autopsie.

- Bilirubine	: 9 mg/l
-Gros	: 2 ml
- Hanger	: +
- Thymol test	: 6 UV
- Kunkel	: 5 UK
- Cholestérol total	: 2,10 g/l
- Cholestérol estérifié	: 1,20 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,57
- Taux de prothrombine	: 40 %
- Transaminases S.G.P.T.	: 45 unités
- Phosphatases alcalines	: 10 unités Bodansky
- Protides totaux	: 66 g/l
- Albumine	: 30 g/l
- Alpha 1 globulines	: 3,1 g/l
- Alpha 2 globulines	: 8,4 g/l
- Béta globulines	: 11,3 g/l

Epreuve au Gardénal : 54 % de destruction en douze heures

Obs. n° 19 : cancer du foie probable développé sur une cirrhose

Madame B... âgée de 50 ans entre dans le service pour un ictère apparu insidieusement. A l'examen on trouve dans l'hypocondre droit, dans le creux épigastrique et aussi dans l'hypocondre gauche une masse volumineuse ; cette masse est dure mais non douloureuse.

Il n'y a pas d'intoxication éthylique avouée, aucun antécédent digestif, mais un amaigrissement important.

Une laparoscopie n'a pu être pratiquée, le taux de prothrombine restant malgré tous les efforts inférieur à 24 %.

- Bilirubine	: 40 mg/l
- Gros	: 1,25 ml
- Hanger	: +++
- Thymol test	: 100 UV
- Kunkel	: 11 UK

- Cholestérol total	: 2,10 g/l
- Cholestérol estérifié	: 0,90 g/l
- Rapport d'estérification	: 0,42
- Taux de prothrombine	: 24 %
- Transaminases	: normales
- Phosphatases alcalines	: normales
- B.S.P. : 15 minutes	: 42 %
- 45 "	: 25 %

Epreuve au Gardénal : 50 % de destruction en douze heures.

Il s'agit probablement d'un cancer du foie développé sur une cirrhose préexistante car si l'intoxication éthylique n'est pas avouée, elle est cependant fort probable.

Obs. n° 20

Nous allons enfin rapporter l'observation d'un malade assez complexe chez lequel aucun diagnostic n'a pu être porté.

L'étude des antécédents de ce malade nous apprenait qu'il avait fait deux infarctus du myocarde et une hémiplegie gauche. Il avait été hospitalisé après avoir ressenti subitement une douleur thoracique.

Cependant l'éthylisme paraît certain chez cet homme.

A l'examen clinique on trouvait une atélectasie gauche et une hypertrophie asymétrique du corps thyroïde. Le foie débordait d'un travers de doigt.

Le métabolisme de base et le taux de cholestérol se sont avérés normaux. Il n'a pas été pratiqué de cartographie du corps thyroïde.

Le bilan fonctionnel hépatique de ce malade s'était avéré strictement normal.

Epreuve au Gardénal : destruction en douze heures : 22 %.

Ainsi le faible catabolisme observé chez ce malade peut être entièrement rapporté à l'intoxication éthylique mais un doute persiste cependant quant à la nature de l'hypertrophie du corps thyroïde.

CONCLUSIONS

Nous venons de présenter une nouvelle étude d'exploration fonctionnelle du foie.

Cette étude repose essentiellement sur la fonction de détoxication du foie.

La technique en est simple. Le sujet ingère per os dix centigrammes de phénobarbital le soir. Deux prélèvements sont effectués le premier douze heures après l'injection, le deuxième douze heures après le premier.

Les résultats sont exprimés en pourcentage. Le taux obtenu reflète la quantité de barbituriques ayant disparue du sang entre les deux prélèvements, donc en douze heures ; c'est la quantité de barbituriques catabolisés par le foie.

Notre étude a porté sur vingt malades. Certains de ces malades ont subis le test deux fois, ce qui a permis de suivre l'évolution.

Des résultats obtenus on peut conclure :

- Que le catabolisme le plus restreint était observé au cours des hépatites aiguës et le taux est toujours inférieur à 15 %,
- Que dans les cirrhoses hépatiques, on retrouve également un taux peu élevé de destruction ;
- Qu'en contraste, ce taux est toujours supérieur à 30 % au cours des lithiases cholédociennes.
- Que le catabolisme est assez fortement perturbé chez les sujets éthyliques porteurs d'hépatomégalie sans hypertension portale .

- Alors qu'il l'est modérément chez les sujets porteurs d'hépatomégalie tumorale.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus par le Professeur KOHLER et ses collaborateurs.

L'amélioration progressive de l'épreuve observée au cours de l'évolution des hépatites aiguës peut donner à ces tests une valeur pronostique.

La différence de catabolisme observée au cours des hépatites aiguës et au cours des ictères par rétention peut permettre le diagnostic différentiel. Il faut remarquer que cette épreuve s'altère au fur et à mesure que la rétention se prolonge.

Ces résultats confirment les observations cliniques d'intolérance aux barbituriques observée chez les hépatiques.

Les résultats sont faussés par l'ingestion de doses minimales de barbituriques quarante huit heures précédents l'épreuve et par un traitement par la vitamine B₁.

Ces causes d'erreur sont à ajouter à celles rapportées par les auteurs allemands : traitement par la Pénicilline et la Tétracycline.

Cette épreuve est simple. Elle ne nécessite que deux prélèvements veineux. Elle peut être pratiquée chez les malades non hospitalisés.

Enfin , ces résultats semblent fidèles. Elle paraît refléter les altérations hépatiques d'une manière plus précise que ne le fait la B.S.P.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. Ch. DEBRAY

M. G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

VON P. KOHLER

Der Barbituratabbau zur Beurteilung der Leber-funktion.
INNERE MEDIZIN und ihre grenzgebiete N° 14, juillet 1964.

BLOCK,

w u j Ebigt Arzneimittelforsch. 11, 259 (1961)

FREY H., HF, SUDENDEY u, D. KRAUSE,

Arzeimittelforsch, 9, 249, 1959.

FAUVERT R.,

Exploration fonctionnelle du foie et maladies des voies biliaires et du pancréas. Paris 1956, Edition Médicale , Flammarion.

FAUVERT R.

Insuffisance hépatique. Encyclopédie médico-chirurgicale .
Paris 1964.

FAUVERT R.

Intérêt et limite de l'exploration fonctionnelle du foie.
Revue Médicale Française, 1962, Vol. 76.

ZIEVE

La signification des épreuves fonctionnelle hépatiques. Revue
Interne - Hépatologie 1960.

SUNSCHINE, J., E., ROSE, J Le BEAU

Clinical chemistry. vol. 9, 313, 1963

R. TECWYN Williams.

Détoxication mecanismes, The metabolisme and intoxication
of drugs Toxic Substances and other Organic coupounds.

Z.M. BACQUE, J. CHEYMOL, MJ DALLEMAGNE, R. HAZARD,
J. LABARRE, JJ. REUSE, M. WELSCHÉ

Pharmacodynamie Biochimique

J. VERNE

Précis d'histologie, Paris 1963.

oOo



EDITIONS AGEMP
8 RUE DANTE
- PARIS V -